1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Ipca 100 mg Capsule
Gabapentin Ipca 300 mg Capsule
Gabapentin Ipca 400 mg Capsule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula di Gabapentin Ipca da 100 mg contiene 100 mg di gabapentin
Ogni capsula di Gabapentin Ipca da 300 mg contiene 300 mg di gabapentin
Ogni capsula di Gabapentin Ipca da 400 mg contiene 400 mg di gabapentin

Eccipienti con effetti noti:
Ciascuna capsula rigida da 100 mg contiene 6,925 mg di lattosio (come monoidrato)
Ciascuna capsula rigida da 300 mg contiene 20,775 mg di lattosio (come monoidrato)
Ciascuna capsula rigida da 400 mg contiene 27,7 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Per 100 mg: capsule rigide di gelatina di colore bianco/biancastro di dimensione '3' riempite con miscela di colore da bianco a biancastro.

Per 300 mg: capsule rigide di gelatina di colore giallo/giallo di dimensione '1' riempite con miscela di colore da bianco a biancastro.

Per 400 mg: capsule rigide di gelatina di colore arancio/arancio di dimensione '0' riempite con miscela di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia
Gabapentin è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini con età uguale o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 5.1).
Gabapentin è indicato in monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e negli adolescenti con età uguale o superiore a12 anni.

Trattamento del dolore neuropatico periferico
Gabapentin è indicato negli adulti nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Per uso orale.
Gabapentin può essere assunto con o senza cibo e deve essere deglutito intero con una quantità sufficiente di liquidi (ad es. un bicchiere d'acqua).

PT-H-0941-001-003-DC

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nella Tabella 1 viene descritto lo schema di titolazione per avviare il trattamento di tutte le indicazioni; si raccomanda tale schema posologico sia negli adulti sia negli adolescenti di età uguale e superiore a 12 anni. Le istruzioni sulla posologia da impiegare nei bambini di età inferiore a 12 anni sono riportate in un sottocapitolo successivo di questa sezione.

Tabella 1		
SCHEMA DI DOSAGGIO – TITOLAZIONE INIZIALE		
Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
300 mg una volta al giorno	300 mg due volte al giorno	300 mg tre volte al giorno

Interruzione di gabapentin
In conformità alla pratica clinica corrente, se gabapentin deve essere interrotto si raccomanda che questo sia fatto gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana, indipendentemente dall'indicazione.

Epilessia

Generalmente l'epilessia richiede trattamenti a lungo termine. Il dosaggio viene stabilito dal medico curante in base alla tollerabilità e alla efficacia per il singolo paziente. Quando, a giudizio del medico, è necessaria una riduzione della dose, una sospensione del trattamento o la sostituzione con un medicinale alternativo, ciò deve avvenire gradualmente nell'arco di almeno una settimana.

Adulti e adolescenti:

Negli studi clinici, l'intervallo posologico efficace è stato 900-3600 mg/die. Il trattamento può essere avviato attraverso una titolazione del dosaggio, così come descritto nella Tabella 1 o somministrando 300 mg tre volte al giorno (TID) il primo giorno di trattamento. Successivamente, in base alla risposta ed alla tollerabilità individuale del paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata di 300 mg/die alla volta ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. In alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il tempo minimo entro il quale raggiungere la dose di 1800 mg/die è una settimana, per la dose da 2400 mg/die è un totale di 2 settimane e per la dose da 3600 mg/die è un totale di 3 settimane. Dosi fino a 4800 mg/die sono state ben tollerate nell'ambito di studi clinici a lungo termine condotti in aperto. La dose massima giornaliera deve essere suddivisa in tre somministrazioni singole e per prevenire la comparsa improvvisa di attacchi epilettici il massimo intervallo tra le dosi non deve superare le 12 ore.

Bambini di età uguale o superiore ai 6 anni:

La dose iniziale deve variare tra 10 e 15 mg/kg/die e la dose efficace viene raggiunta aumentando la titolazione in un arco di tempo di circa tre giorni. La dose efficace di gabapentin nei bambini di età uguale o superiore a 6 anni è pari a 25-35 mg/kg/die. Dosi fino a 50 mg/kg/die sono state ben tollerate nell'ambito di uno studio clinico a lungo termine. La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in tre somministrazioni singole e il massimo intervallo tra le dosi non deve superare le 12 ore.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di gabapentin per ottimizzare la terapia con gabapentin. Inoltre, gabapentin può essere utilizzato in combinazione ad altre sostanze antiepilettiche senza il rischio di alterare le concentrazioni plasmatiche di gabapentin o le concentrazioni sieriche di altri medicinali antiepilettici.

<u>Dolore neuropatico periferico</u>

Adulti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La terapia può essere avviata attraverso una titolazione della dose come descritto in Tabella 1. In alternativa, la dose iniziale è 900 mg/die suddivisa in tre somministrazioni uguali. Successivamente, in base alla risposta ed alla tollerabilità del singolo paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata di 300 mg/die alla volta ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. In alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il tempo minimo entro il quale raggiungere la dose di 1800 mg/die è una settimana, per la dose da 2400 mg/die è un totale di 2 settimane e per la dose da 3600 mg/die è un totale di 3 settimane.

Nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica, l'efficacia e la sicurezza non sono state esaminate nell'ambito di studi clinici per periodi di trattamento superiori ai 5 mesi. Se un paziente necessita di un trattamento superiore ai 5 mesi per il dolore neuropatico periferico, il medico curante deve valutare le condizioni cliniche del paziente e determinare la necessità di un prolungamento del trattamento.

Istruzioni per tutte le indicazioni

In pazienti con scarse condizioni di salute generale, ad es. basso peso corporeo, pazienti sottoposti a trapianto d'organo, ecc., la titolazione del dosaggio deve essere effettuata più lentamente, utilizzando dosaggi più bassi o intervalli di tempo più lunghi tra gli incrementi di dosaggio.

Uso in pazienti anziani (età superiore a 65 anni)

Nei pazienti anziani può essere necessario un aggiustamento del dosaggio a causa di una riduzione della funzionalità renale correlata all'età (vedere Tabella 2). Sonnolenza, edema periferico e astenia possono essere più frequenti nei pazienti anziani.

Uso in pazienti con compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o in quelli sottoposti ad emodialisi, si raccomanda un aggiustamento della dose come descritto in Tabella 2. Per seguire le raccomandazioni posologiche nei pazienti con insufficienza renale si può utilizzare Gabapentin Ipca 100 mg capsule.

Tabella 2	
DOSAGGIO DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE	
Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio totale giornaliero[a] (mg/die)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150[b] -600
<15[c]	150[b] -300

[a] Il dosaggio totale giornaliero deve essere somministrato suddiviso in tre dosi. Dosaggi ridotti sono indicati per i pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 79 ml/min).
[b] Da somministrare al dosaggio di 300 mg a giorni alterni.
[c] Per i pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min, la dose giornaliera deve essere ridotta in proporzione alla clearance della creatinina (ad es., i pazienti con clearance della creatinina pari a 7,5 ml/min devono essere trattati con una dose giornaliera pari alla metà di quella impiegata in pazienti con clearance della creatinina di 15 ml/min).

Uso in pazienti sottoposti ad emodialisi
Nei pazienti con anuria sottoposti ad emodialisi che non sono mai stati trattati con gabapentin, si raccomanda una dose di carico da 300-400 mg, seguita da 200-300 mg di gabapentin dopo ogni seduta di emodialisi di 4

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ore. Nei giorni in cui il paziente non viene sottoposto ad emodialisi, non deve essere effettuato il trattamento con gabapentin.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale sottoposti ad emodialisi, la dose di mantenimento di gabapentin deve basarsi sulle raccomandazioni posologiche riportate nella Tabella 2. In aggiunta alla dose di mantenimento, si raccomanda un'ulteriore dose di 200-300 mg dopo ogni seduta di emodialisi di 4 ore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ideazione e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con agenti antiepilettici in diverse indicazioni. Anche una meta-analisi di studi randomizzati e controllati rispetto a placebo, condotti con farmaci antiepilettici, ha mostrato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicida. Il meccanismo di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per gabapentin.
Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicida, e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati che, nel caso in cui emergano segni di ideazione o comportamento suicida, devono consultare un medico.
Se un paziente sviluppa una pancreatite acuta durante il trattamento con gabapentin, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con gabapentin (vedere paragrafo 4.8).

Sebbene non vi siano evidenze di crisi di rebound con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato di male epilettico (vedere paragrafo 4.2).

Con gabapentin, come con altri medicinali antiepilettici, in alcuni pazienti può verificarsi un aumento della frequenza delle crisi epilettiche o l'insorgenza di nuovi tipi di crisi.

Come con altri antiepilettici, i tentativi di sospendere gli antiepilettici somministrati contemporaneamente a gabapentin, in pazienti refrattari al trattamento con più farmaci antiepielettici, al fine di raggiungere la monoterapia con gabapentin, hanno una bassa percentuale di successo.

Gabapentin non è considerato efficace nel trattamento degli attacchi epilettici in presenza di generalizzazione primaria, come ad esempio le assenze, e può aggravare queste crisi in alcuni pazienti. Pertanto, gabapentin deve essere impiegato con cautela in pazienti con attacchi epilettici misti, incluse le assenze.

Non sono stati condotti studi sistematici con gabapentin in pazienti di età superiore o uguale a 65 anni. In uno studio in doppio cieco in pazienti con dolore neuropatico, si sono verificati sonnolenza, edema periferico ed astenia in una percentuale leggermente maggiore in pazienti di età superiore o uguale a 65 anni rispetto a pazienti più giovani. A parte questi dati, le valutazioni cliniche in questo gruppo di pazienti non indicano un profilo di sicurezza diverso da quello osservato in pazienti più giovani.

Gli effetti della terapia a lungo termine (superiore a 36 settimane) sull'apprendimento, l'intelligenza e lo sviluppo nei bambini e negli adolescenti non sono stati studiati in modo adeguato. I benefici della terapia prolungata devono pertanto essere valutati rispetto ai potenziali rischi di tale terapia.

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Sono stati riportate reazioni sistemiche di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali come la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti che assumevano farmaci antiepilettici compreso gabapentin (vedere paragrafo 4.8).
È importante notare che le manifestazioni precoci di ipersensibilità, quali febbre o linfoadenopatia, possono essere presenti anche se l'eritema non è evidente. Se tali sintomi sono presenti, il paziente deve essere immediatamente valutato. Se non può essere stabilita un'eziologia alternativa per i segni e sintomi, gabapentin deve essere interrotta.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esami di laboratorio

Nella determinazione semi-quantitativa della proteinuria totale con il dipstick test si possono ottenere risultati falso positivi. Si raccomanda pertanto di verificare un risultato positivo al dipstick test con metodi che si basano su un principio analitico diverso, quale il metodo di Biuret, i metodi turbidimetrico o dye-binding, oppure di utilizzare questi metodi alternativi sin dall'inizio.

Gabapentin Ipca Capsule contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio condotto su volontari sani (N=12), quando una capsula a rilascio controllato di morfina da 60 mg è stata somministrata 2 ore prima di una capsula di gabapentin da 600 mg, l'AUC media di gabapentin è aumentata del 44% rispetto a quando gabapentin è stato somministrato senza morfina. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente osservati per eventuali segni di depressione del SNC, come sonnolenza, e la dose di gabapentin o di morfina deve essere ridotta in modo adeguato.

Non sono state osservate interazioni tra gabapentin e fenobarbital, fenitoina, acido valproico o carbamazepina.

La farmacocinetica di gabapentin allo stato stazionario è simile in soggetti sani ed in pazienti con epilessia in trattamento con questi agenti antiepilettici.

La somministrazione concomitante di gabapentin e contraccettivi orali contenenti noretindrone e/o etinilestradiolo non modifica la farmacocinetica allo stato stazionario dei due componenti.

La somministrazione concomitante di gabapentin e antiacidi contenenti alluminio e magnesio, riduce la biodisponibilità di gabapentin fino al 24%. Si raccomanda di assumere gabapentin al più presto due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

L'escrezione renale di gabapentin non viene modificata dal probenecid.

La lieve riduzione nell'escrezione renale di gabapentin osservata quando viene somministrato insieme alla cimetidina non deve avere importanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rischi correlati all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Il rischio di difetti della nascita aumenta di 2-3 volte nella prole di donne trattate con un medicinale antiepilettico. I difetti segnalati con maggiore frequenza sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Una terapia con diversi farmaci antiepilettici può essere associata ad un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e pertanto è importante avvalersi della monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Alle donne che possono avere una gravidanza o che sono in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica e la necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando una donna sta programmando una gravidanza. Non deve essere effettuata un'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica perché ciò può causare la comparsa di attacchi epilettici che possono avere conseguenze gravi sia per la mamma sia per il bambino. Raramente è stato osservato un ritardo nello sviluppo dei bambini nati da donne epilettiche. Non è possibile distinguere se il ritardo dello sviluppo sia causato da fattori genetici o sociali, dall'epilessia della madre o dal trattamento antiepilettico.

Rischi correlati al gabapentin

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di gabapentin in donne in gravidanza.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Gabapentin non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

Non è possibile trarre conclusioni definitive in merito alla possibile associazione tra gabapentin ed un aumento del rischio delle malformazioni congenite quando il medicinale viene assunto durante la gravidanza; ciò a causa dell'epilessia stessa e della presenza di farmaci antiepilettici usati in concomitanza nel corso delle singole gravidanze esaminate.

Gabapentin viene escreto nel latte materno. Poiché non si conoscono gli effetti sul bambino durante l'allattamento, è necessario prestare attenzione quando gabapentin viene somministrato alle donne durante l'allattamento. Gabapentin deve essere usato durante l'allattamento solo se i benefici superano chiaramente i rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gabapentin altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Gabapentin agisce sul sistema nervoso centrale e può causare sonnolenza, capogiri o altri sintomi correlati. Anche se sono stati di gravità soltanto lieve o moderata, questi effetti indesiderati possono essere potenzialmente pericolosi in pazienti che guidano veicoli o usano macchinari. Ciò è particolarmente vero all'inizio del trattamento e dopo un aumento del dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici condotti nell'epilessia (in terapia aggiuntiva e in monoterapia) e nel dolore neuropatico sono riportati nella lista sottostante suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza (molto comuni (≥ 1/10), comuni (≥ 1/100 , < 1/10), non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100), rari (≥ 1/10.000 a <1/1.000), molto rari (< 1/10.000)). Quando un effetto indesiderato è stato osservato con frequenze diverse negli studi clinici, è stato assegnato alla frequenza più alta segnalata.

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Sistema corporeo	**Reazioni indesiderate del farmaco**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	infezioni virali
Comune	polmonite, infezioni respiratorie, infezioni delle vie urinarie, infezioni, otite media.
Disturbi del sistema emolinfopoietico	
Comune	leucopenia
Non nota	*trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	reazioni allergiche (ad es. orticaria*)*
Non nota	sindrome da ipersensibilità, una reazione sistemica con una presentazione variabile che può comprendere febbre, eruzione cutanea, epatite, linfoadenopatia, eosinofilia e a volte altri segni e sintomi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	anoressia, aumento dell'appetito

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Disturbi psichiatrici	
Comune	ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero
Non nota	*allucinazioni*
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	sonnolenza, capogiri, atassia
Comune	convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni quali parestesia, ipoestesia, coordinazione anomala, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi
Non comune	ipocinesia
Non nota	*altri disturbi del movimento (ad es. coreoatetosi, discinesia, distonia)*
Patologie dell'occhio	
Comune	disturbi della vista come ambliopia, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	vertigine
Non nota	*tinnito*
Patologie cardiache	
non comune	palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune	ipertensione, vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite
Patologie gastrointestinali	
Comune	vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza delle fauci o della gola, flatulenza
Non nota	*pancreatite*
Patologie epatobiliari	
Non nota	*epatite, ittero*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, rash, prurito, acne
Non nota	*sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo	
Comune	artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non nota	mioclono
Patologie renali ed urinarie	
Comune Non nota	incontinenza *insufficienza renale acuta, incontinenza*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	impotenza
Non nota	ipertrofia mammaria, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	stanchezza, febbre
Comune	edema periferico o generalizzato, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune	edema generalizzato
Non nota	*reazioni da sospensione (per la maggior parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore al torace. Sono stato segnalati casi di morte improvvisa inspiegati per i quali non è stata stabilita una relazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.*
Esami diagnostici	
Comune	riduzione dei globuli bianchi (conta dei globuli bianchi), aumento di peso
Non comune	aumento degli indici di funzionalità epatica SGOT (AST), SGPT (ALT) e bilirubina
Non nota	variazioni dei livelli di glicemia in pazienti diabetici
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune	ferite accidentali, fratture, abrasioni

In corso del trattamento con gabapentin sono stati segnalati casi di pancreatite acuta. Non è chiaro il rapporto di causalità con gabapentin (vedere paragrafo 4.4.)

In pazienti in emodialisi a causa dello stadio finale dell'insufficienza renale, è stata riportata miopatia con elevati livelli di creatin chinasi.

Infezioni delle vie respiratorie, otite media, convulsioni e bronchite sono stati segnalati solo nel corso degli studi clinici condotti nei bambini. Inoltre, negli studi clinici condotti nei bambini sono stati comunemente segnalati comportamento aggressivo ed ipercinesia.

4.9 Sovradosaggio

Con sovradosaggi di gabapentin fino a dosi di 49 gr non sono stati osservati episodi di tossicità acuta che hanno comportato pericolo di vita per il paziente. I sintomi del sovradosaggio hanno incluso: capogiri, visione doppia, disturbi dell'eloquio, sonnolenza, letargia e diarrea lieve. Tutti i pazienti si sono ripresi completamente con assistenza di supporto. L'assorbimento ridotto di gabapentin con dosaggi più elevati può limitare l'assorbimento del farmaco nel momento del sovradosaggio e pertanto può ridurre al minimo la tossicità derivante dai sovradosaggi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sovradosaggi di gabapentin, soprattutto in combinazione con altri medicinali soppressori del SNC, possono portare al coma.

Sebbene gabapentin possa essere eliminato mediante emodialisi, sulla base di precedenti esperienze si è osservato che ciò non è necessario. Tuttavia, in pazienti con grave compromissione renale l'emodialisi può essere indicata.

Nei topi e nei ratti trattati con dosi fino a 8000 mg/kg non è stata identificata una dose orale letale di gabapentin. I segni di tossicità acuta negli animali comprendevano atassia, respirazione affaticata, ptosi, ipoattività o eccitazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antiepilettici, Codice ATC: N03AX12

L'esatto meccanismo d'azione di gabapentin non è noto.
Gabapentin è strutturalmente correlato al neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico) ma il suo meccanismo di azione differisce da quello di numerose altre sostanze attive che interagiscono con le sinapsi GABAergiche quali valproato, barbiturici, benzodiazepine, inibitori della GABA transaminasi, inibitori della ricaptazione GABA, GABA agonisti, e profarmaci del GABA. Studi *in vitro* effettuati con gabapentin radiomarcato hanno identificato nei tessuti cerebrali del ratto, compresi neocorteccia ed ippocampo, un nuovo sito di legame peptidico che può riferirsi all'attività anticonvulsivante ed analgesica del gabapentin e dei suoi derivati strutturali. Il sito di legame di gabapentin è stato identificato quale subunità $alpha_2$-delta dei canali di calcio voltaggio dipendenti.

Gabapentin a concentrazioni clinicamente rilevanti non si lega ad altri farmaci comuni o recettori neurotrasmettitoriali cerebrali compresi recettori $GABA_A$, $GABA_B$ e per benzodiazepine, glutammato, glicina o N-metil-d-aspartato.

Gabapentin non interagisce *in vitro* con i canali del sodio differenziandosi così da fenitoina e carbamazepina. Gabapentin riduce parzialmente le risposte all'agonista glutamatergico N-metil-d-aspartato (NMDA) in alcuni sistemi *in vitro*, ma solo a concentrazioni superiori a 100 μM non raggiungibili *in vivo*. Gabapentin riduce leggermente il rilascio in vitro di neurotrasmettitori monoaminici. La somministrazione di gabapentin nel ratto aumenta il turnover di GABA in numerose regioni cerebrali in maniera analoga al valproato di sodio, anche se in differenti regioni cerebrali. La relazione tra queste diverse attività del gabapentin e gli effetti anticonvulsivanti deve essere ancora definita. Negli animali, gabapentin penetra agevolmente nel cervello e previene le crisi provocate da elettroshock massimale, da sostanze convulsivanti che comprendono inibitori la sintesi del GABA, e in modelli genetici di convulsioni.

Uno studio clinico sulla terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 anni ha evidenziato una differenza numerica ma non statisticamente significativa, nell'ambito della percentuale di risposta del 50%, a favore del gruppo gabapentin rispetto al gruppo placebo. Ulteriori analisi post-hoc delle percentuali di risposta calcolate in base all'età non hanno rivelato un effetto statisticamente significativo dell'età, sia come variabile continua sia come variabile dicotomica (gruppi di età 3-5 anni e 6-12 anni).

I dati di questa ulteriore analisi post-hoc sono riassunti nella tabella seguente:

Risposta (miglioramento ≥ 50%) in base al trattamento e all'età della popolazione MITT*			
Categoria di età	Placebo	Gabapentin	valore di p
< 6 anni	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6-12 anni	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*La popolazione intent-to-treat modificata è stata definita come tutti i pazienti randomizzati al farmaco in studio che avevano anche diari valutabili degli episodi epilettici per 28 giorni sia durante il basale sia durante le fasi del doppio cieco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il picco delle concentrazioni plasmatiche di gabapentin si osserva entro 2-3 ore. La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) tende a ridursi con l'aumentare della dose. La biodisponibilità assoluta di una capsula di gabapentin da 300 mg è approssimativamente del 60%. Il cibo, inclusa una dieta ad alto contenuto di grassi, non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del gabapentin.

La farmacocinetica del gabapentin non è influenzata dalla somministrazione ripetuta. Sebbene negli studi clinici le concentrazioni plasmatiche di gabapentin siano generalmente comprese tra 2 µg/ml e 20 µg/ml, tali concentrazioni non sono state indicative di sicurezza o di efficacia. I parametri di farmacocinetica sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3
Riassunto dei parametri di farmacocinetica delle concentrazioni medie (%CV) di gabapentin allo stato stazionario dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

Parametro di farmacocinetica	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (hr)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•hr/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario
t_{max} = Tempo alla C_{max}
T1/2 = Emivita di eliminazione
AUC(0-8) = Area sotto la curva allo stato stazionario da 0 a 8 ore dopo somministrazione
Ae% = Percentuale della dose escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo somministrazione
ND = Non disponibile

Distribuzione

Gabapentin non si lega alle proteine plasmatiche ed ha un volume di distribuzione di 57,7 litri. In pazienti epilettici le concentrazioni di gabapentin nel liquido cerebrospinale (CSF) sono circa il 20% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non ci sono evidenze di una metabolizzazione di gabapentin nell'uomo. Gabapentin non induce enzimi epatici ossidanti responsabili del metabolismo della sostanza.

Eliminazione

Gabapentin è eliminato immodificato esclusivamente per via renale. L'emivita di eliminazione di gabapentin è indipendente dalla dose e corrisponde mediamente a 5-7 ore.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale la clearance plasmatica di gabapentin viene ridotta. La costante di eliminazione, la clearance plasmatica e la clearance renale di gabapentin sono direttamente proporzionali alla clearance della creatinina.

Gabapentin è rimosso dal plasma mediante emodialisi. Si raccomandano aggiustamenti posologici in pazienti con funzione renale compromessa o in pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di gabapentin nei bambini è stata determinata in 50 soggetti sani di età compresa tra 1 mese e 12 anni. In generale, le concentrazioni plasmatiche di gabapentin nei bambini di età > 5 anni sono comparabili a quelle rilevate negli adulti quando il farmaco è stato somministrato su base mg/kg.

Linearità/non linearità

La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) si riduce con l'aumentare della dose e ciò conferisce una non linearità ai parametri di farmacocinetica, incluso il parametro di biodisponibilità (F), ad es. Ae%, CL/F, Vd/F. La farmacocinetica di eliminazione (parametri di farmacocinetica che non includono parametri di biodisponibilità come CLr e T1/2) è meglio descritta dalla farmacocinetica lineare. Le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo stato stazionario sono prevedibili dai dati relativi a somministrazioni singole.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi

Gabapentin è stato somministrato mediante dieta a topi a una dose di 200, 600 e 2000 mg/kg/die e ratti a una dose di 250, 1000 e 2000 mg/kg/die per due anni. Un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori pancreatici a cellule acinose è stato riscontrato solo nei ratti maschi alla dose più elevata. Il picco delle concentrazioni plasmatiche del farmaco nei ratti trattati con 2000 mg/kg/die è risultato 10 volte più elevata della concentrazione plasmatica nell'uomo trattato con 3600 mg/die. I tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio avevano un basso grado di malignità, non hanno influenzato la sopravvivenza, non hanno dato luogo a metastasi o a invasione dei tessuti circostanti e risultavano simili a quelli osservati negli animali di controllo. Non è chiara la relazione esistente tra questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio e il rischio cancerogeno nell'uomo.

Mutagenesi

Gabapentin non ha potenziale genotossico. Esso non è risultato mutageno nei test standard *in vitro* condotti con cellule batteriche o di mammifero. Gabapentin non ha indotto aberrazioni strutturali cromosomiche in cellule di mammifero *in vitro* o *in vivo* e non ha indotto formazione di micronuclei in cellule di midollo osseo di criceto.

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla riproduzione in ratti a dosi fino a 2000 mg/kg (circa cinque volte la dose massima giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m^2 della superficie corporea).

Teratogenesi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gabapentin non ha aumentato l'incidenza di malformazioni rispetto ai controlli, nella prole di topi, ratti o conigli con dosi rispettivamente fino a 50, 30 e 25 volte la dose giornaliera utilizzata nell'uomo pari a 3600 mg (rispettivamente quattro, cinque o otto volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m^2).

Gabapentin ha determinato un ritardo nel processo di ossificazione di cranio, vertebre, arti anteriori e posteriori nei roditori e ciò è indicativo di un ritardo nella crescita fetale. Questi effetti si sono verificati nelle femmine di topo gravide trattate con dosi orali da 1000 o 3000 mg/kg/die durante l'organogenesi e nei ratti trattati con dosi da 500, 1000 o 2000 mg/kg prima e durante l'accoppiamento e durante la gestazione. Queste dosi corrispondono circa a 1-5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m^2.

Non sono stati osservati effetti nelle femmine di topo gravide trattate con 500 mg/kg/die (circa ½ della dose impiegata nell'uomo su base mg/m^2).

Un aumento nell'incidenza di idrouretere e/o idronefrosi è stato osservato nei ratti trattati con 2000 mg/kg/die in uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione in generale, con 1500 mg/kg/die in uno studio di teratologia e con 500, 1000 e 2000 mg/kg/die in uno studio perinatale e post-natale. Non si conosce il significato di questi dati, ma sono stati associati ad un ritardo dello sviluppo. Queste dosi corrispondono anche a circa 1-5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m^2).

In uno studio di teratologia condotto nei conigli, si è verificato un aumento nell'incidenza di perdite fetali post-impianto con dosi di 60, 300 e 1500 mg/kg/die durante l'organogenesi. Queste dosi corrispondono a circa 1/4-8 volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m^2.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, amido di mais e talco.

Involucro della capsula: gelatina, acqua purificata e sodio lauril solfato.

Le capsule da 100 mg contengono il colorante E171 (diossido di titanio)
Le capsule da 300 mg contengono il colorante E171 (diossido di titanio) e E172 (ossido di ferro giallo)
Le capsule da 400 mg contengono il colorante E171 (diossido di titanio) e E172 (ossido di ferro rosso e giallo)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (trasparente in PVC/alluminio rivestito con PVDC)
Formato delle confezioni: 30, 50, 90, 100 e 200 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipca Produtos Farmaceuticos Unipessoal Lda
Rua Jose Nogueira Vaz, Lote 104-Lj Esq 2625-099 Povoa de Santa Iria
Portogallo

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042808016 - "100 mg Capsula" 30 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808028 - "100 mg Capsula" 50 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808030 - "100 mg Capsula" 90 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808042 - "100 mg Capsula" 100 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808055 - "100 mg Capsula" 200 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808067 - "300 mg Capsula" 30 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808079 - "300 mg Capsula" 50 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808081 - "300 mg Capsula" 90 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808081 - "300 mg Capsula" 90 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808105 - "300 mg Capsula" 200 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808117 - "400 mg Capsula" 30 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808129 - "400 mg Capsula" 50 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808131 - "400 mg Capsula" 90 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808143 - "400 mg Capsula" 100 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al
042808156 - "400 mg Capsula" 200 Capsule in Blister Pvdc/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).